·论著·

非酒精性脂肪性肝病合并 2 型糖尿病与肥胖对 FIB-4 指数筛查早期肝纤维化的影响

卓莉莉，瞿欢佳，张秋玲*

310000 浙江省杭州市，杭州师范大学附属医院内分泌科
*通信作者：张秋玲，主任医师；Email：nfmkzql@163.com

【摘要】 **背景** 随着肥胖的流行，非酒精性脂肪性肝病（NAFLD）的发病率越来越高，肝纤维化、肝癌的风险也随之增加，筛查早期纤维化具有重要意义。国际指南推荐纤维化 -4（FIB-4）指数作为筛查肝纤维化的指标，但 FIB-4 指数筛查在筛查早期纤维化时是否受 2 型糖尿病及 BMI 的影响尚不明确。**目的** 评估在初级保健筛查中，FIB-4 指数的有效性是否受 2 型糖尿病和 BMI 因素的影响。**方法** 选取 2013—2023 年间在杭州师范大学附属医院经肝穿刺活检诊断为 NAFLD 的 110 例患者为研究对象，根据有无 2 型糖尿病（T2DM）分为 T2DM 组和非 T2DM 组；根据 BMI 分为正常体重组、超重组和肥胖组；根据肝活检结果分为 F0-F1 组和 F2-F4 组。计算 FIB-4 指数并比较各间的差异；采用皮尔逊相关性分析 FIB-4 指数与各代谢指标之间的相关性；采用受试者工作特征（ROC）曲线评估 FIB-4 指数的准确性。**结果** FIB-4 指数比较结果显示，T2DM 组高于非 T2DM 组，F0-F1 组低于 F2-F4 组，差异均具有统计学意义（$P<0.05$）；正常体重组、超重组和肥胖组间 FIB-4 指数差异无统计学意义（$P>0.05$）。相关性分析结果显示，FIB-4 指数与年龄、AST、纤维化呈正相关（$P<0.05$），与血小板计数呈负相关（$P<0.05$）。以 FIB-4 指数 =1.3 为切点预测 NAFLD 早期肝纤维化，结果显示 T2DM 与非 T2DM 组间 AUC 值差异无统计学意义（$P>0.05$）；正常体重组 FIB-4 指数的 AUC 值高于超重组，差异有统计学意义（$P<0.05$）；肥胖组与正常体重组及超重组相比，差异无统计学意义（$P>0.05$）。结论 FIB-4 在评估 NAFLD 患者早期纤维化时，并未受到 T2DM 的影响，但与 BMI 有一定关系。

【关键词】 非酒精性脂肪性肝病；2 型糖尿病；肥胖；FIB-4；纤维化
【中图分类号】 R 575.5 【文献标识码】 A DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2024.0234

The impact of nonalcoholic fatty liver disease in combination with type 2 diabetes and obesity on early liver fibrosis following FIB-4 index screening

ZHUO Lili，*QU Huanjia*，*ZHANG Qiuling**

Department of Endocrinology，*The Affiliated Hospital of Hangzhou Normal University*，*Hangzhou 310000*，*China*
**Corresponding author*：*ZHANG Qiuling*，*Chief physician*；*E-mail*：*nfmkzql@163.com*

【Abstract】 **Background** With the prevalence of obesity，the incidence of non-alcoholic fatty liver disease（NAFLD）is increasing，the risk of liver fibrosis and liver cancer is also increasing. Screening for early fibrosis is of great significance. International guidelines recommend fibrosis-4（FIB-4）index as an indicator for screening liver fibrosis. However，it is unclear whether FIB-4 index screening is affected by type 2 diabetes and BMI in screening for early fibrosis. Objective To evaluate whether the effectiveness of FIB-4 index in primary care screening is affected by type 2 diabetes and BMI. **Methods** A total of 110 patients diagnosed with NAFLD by liver biopsy in the Affiliated Hospital of Hangzhou Normal University from 2013 to 2023 were selected as the study objects. They were divided into type 2 diabete（T2DM）group and non-T2DM group according to T2DM. According to BMI，they were divided into normal weight group，overweight group and obesity group. According to the liver biopsy results，they were divided into F0-F1 group and F2-F4 group. FIB-4 index was calculated and the differences among each group were compared. Pearson correlation was used to analyze the correlation between FIB-4 index and various metabolic indexes. The accuracy of FIB-4 index was evaluated via receiver operating characteristics（ROC）curves. **Results** The comparison results of

基金项目：浙江省医药卫生科技计划项目（2023RC234）
引用本文：卓莉莉，瞿欢佳，张秋玲. 非酒精性脂肪性肝病合并2型糖尿病与肥胖对FIB-4指数筛查早期肝纤维化的影响[J]. 中国全科医学，2024. DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2024.0234.［Epub ahead of print］［www.chinagp.net］
ZHUO L L，QU H J，ZHANG Q L. The impact of nonalcoholic fatty liver disease in combination with type 2 diabetes and obesity on early liver fibrosis following FIB-4 index screening［J］. Chinese General Practice，2024.［Epub ahead of print］.

FIB-4 index showed that the T2DM group was higher than non-T2DM group, and F0-F1 group was lower than F2-F4 group with statistical significance (P<0.05). There was no significant difference in FIB-4 index among normal weight group, overweight group and obesity group (P>0.05). Correlation analysis showed that FIB-4 index was positively correlated with age, AST and fibrosis (P<0.05), and negatively correlated with platelet count (P<0.05). FIB-4 index=1.3 was used as the tangency point to predict early NAFLD liver fibrosis, results showed that there was no significant difference in AUC between T2DM and non-T2DM group (P>0.05). The AUC value of FIB-4 index in the normal weight group was higher than overweight group, and the difference was statistically significant (P<0.05). There was no significant difference among the obesity group, overweight group and normal weight group (P>0.05). **Conclusion** FIB-4 is not affected by T2DM in the assessment of early fibrosis in NAFLD patients, but has a certain relationship with BMI.

【Key words】 Nonalcoholic fatty liver disease; Type 2 diabetes; Obesity; FIB-4; Fibrosis

非酒精性脂肪性肝病（nonalcoholic fatty liver disease，NAFLD）是引起慢性肝病的一个重要原因。流行病学研究显示，大约 20% 的 NAFLD 患者会发展为非酒精性脂肪性肝炎（nonalcoholic steatohepatit，NASH），其中 20% 可能进一步发展为肝纤维化，甚至发展为肝细胞癌[1]。研究表明，NAFLD 与 2 型糖尿病（type 2 diabetes mellitus，T2DM）有密切关系。T2DM 中超过 1/3 合并 NASH，大约 1/6 合并进展期纤维化[2]。NAFLD 和糖尿病的共存增加了慢性并发症的风险，如心血管疾病（cerebral vascular disease，CVD）、慢性肾脏疾病（chronickidney diseae，CKD）、糖尿病微血管并发症以及感觉运动和自主神经病变[3-6]。同时也会增加 NAFLD 进展为高级别纤维化和肝硬化的风险[7]。NAFLD 早期诊治，明确纤维化进展，对患者生命健康至关重要。

纤维化 -4（FIB-4）指数是 2006 年 Sterling 提出的一种无创性评估慢性肝病患者肝纤维化的方法[8]。最新研究表明，T2DM 或肥胖症可能影响 FIB-4 指数[9]，但对其筛查早期纤维化准确性的影响尚不明确。本研究旨在分析 FIB-4 指数筛查非酒精性脂肪性肝病合并 T2DM 与肥胖患者早期肝纤维化的准确性，探究 FIB-4 的有效性是否受糖尿病、BMI 的影响，为 NAFLD 肝纤维的早期筛查提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

这是一项单中心回顾性研究，纳入 2013—2023 年间在杭州师范大学附属医院经过肝穿刺活检诊断为 NAFLD 的 110 例患者为研究对象，NAFLD 的诊断标准[10]：肝活检显示肝脏脂肪变性≥ 5%，且无过量饮酒史（男性饮酒折合乙醇量 <30 g/d，女性 <20 g/d）和其他可以导致脂肪肝的特定原因。

根据纳入研究对象血糖水平分为 T2DM 组（35 例）与非 T2DM 组（75 例），其中 T2DM 的定义：有口服降糖药记录或随机血糖水平超过 200 mg/dL 的患者；或空腹血糖水平 >126 mg/dL 且血红蛋白 A1c 值≥ 6.6% 的患者。根据 BMI 分为正常体重组（19 例，BMI<23 kg/m^2）、超重组（37 例，23 kg/m^2 ≤ BMI ≤ 27.4 kg/m^2）、肥胖组（54 例，BMI>27.5 kg/m^2）[11]。本研究方案经杭州师范大学附属医院伦理委员会的批准［编号 2022（E2）-HS-146］，所研究对象均签署知情同意书。

纳入标准：（1）年龄≥ 18 岁，性别与民族不限；（2）肝活检确诊为 NAFLD，未服用保肝药物；（3）同意并签署知情同意书。排除标准：（1）1 型糖尿病及特殊类型糖尿病；（2）过度饮酒（男性 >210 g/ 周或女性 >140 g/ 周）、其他慢性肝病引起的肝脏脂肪变；（3）近期服用过氧化物酶体增殖物激活受体激动剂、胰高血糖素样肽 -1 受体激动剂以及影响肝功能的药物；（4）不能签署知情同意书。

1.2 研究方法

1.2.1 基本资料 收集研究对象的年龄、性别、身高、体重等资料，按以下公式计算 BMI：BMI= 体重（kg）/ 身高（m）^{2}。

1.2.2 实验室检查 所有受试者过夜禁食 12 h，清晨空腹采集血液标本，分离血清，检测丙氨酸转氨酶（ALT）、天冬氨酸转氨酶（AST）、γ- 谷氨酰转肽酶（GGT）、总胆固醇（TC）、三酰甘油（TG）、低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）、高密度脂蛋白胆固醇（HDL-C）、肌酐、空腹血糖、血小板计数（PLT），检测试剂盒购自中生北控生物科技股份有限公司，所有指标均按试剂盒说明书操作，采用日本日立 7180 型全自动生化分析仪测定。根据下述公式计算 FIB-4 指数[8]，FIB-4 指数 =（年龄 × AST）/（PLT × ALT1/2），FIB-4 指数 <1.3 时，可排除晚期纤维化[12]。

1.2.3 肝脏穿刺活检 受试者在 B 超定位下进行肝穿刺活检，采用 16 G 巴德一次性活检针取 1.0~2.0 cm 的肝脏组织，于 10% 的福尔马林溶液固定 24 h 后，经后经脱水、石蜡包埋、切片，采用苏木精 - 伊红染色和

Masson 染色，根据染色结果评估病变程度；依据非酒精性脂肪变性–肝炎临床研究网络评分系统评估肝纤维化程度[13]，该系统由 14 项组织学指标构成，其中 4 项进行半定量计分，包括：脂肪变性（0~3 分）、小叶内炎症（0~3 分）、肝细胞气球样变（0~2 分）、纤维化（0~4 分），其余 9 项以“有”或“无”表示。肝纤维化分期：1 期为静脉周区窦周纤维化（1a 为轻度，1b 为中度，1c 仅门脉周围纤维化）；2 期为窦周纤维化合并门脉周围纤维化；3 期为桥接纤维化；4 期为肝硬化。根据美国肝病研究学会指南[14]的危险分层，将患者分为 F0–F1 组和 F2–F4 组，评估 FIB–4 指数的准确性。

1.3 统计学分析

所有数据使用 IBM SPSS Statistics 26、GraphPadPrism10 进行统计分析。计数资料以构成比表示，采用 χ^2 检验，符合正态分布的计量资料以（$\bar{x} \pm s$）表示，两组间指标比较采用独立样本 t 检验，非正态分布资料以 M（P_{25}，P_{75}）表示，组间比较采用 Mann–Whitney U 或 Kruskal–Wallis 检验，FIB–4 指数与各代谢指标之间的相关性采用皮尔逊相关性分析。绘制不同 FIB–4 指数评估肝纤维化的受试者工作特征（ROC）曲线，计算 ROC 曲线下面积（AUC）并比较其评估价值。以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料比较

110 例患者中，男 74 例（67.3%），女 36 例（32.7%），平均年龄 44.5±12.5 岁。糖尿病组 35 例（31.8%），非糖尿病组 75 例（68.2%）；体重正常组 17 例（17.3%），超重组 37 例（33.6%），肥胖组 54 例（49.1%）。肝活检结果显示 F0–F1 组 70 例（63.6%），F2–F4 组 40 例（36.4%），见表 1。

T2DM 组空腹血糖和 FIB–4 指数均高于非 T2DM 组，差异有统计学意义（P<0.05）；肝组织活检结果显示，T2DM 组肝纤维化的程度高于非 T2DM 组，差异有统计学意义（P<0.05）。两组性别、年龄、BMI、ALT、AST、GGT、TC、TG、HDL–C、LDL–C、血肌酐、PLT 比较，差异均无统计学意义（P>0.05），见表 1。

肥胖组 LDL–C 高于正常体重组与超重组，差异具有统计学意义（P<0.05）。三组之间年龄、ALT、AST、GGT、TC、TG、HDLC、血肌酐、PLT、空腹血糖、FIB–4 指数比较，差异均无统计学意义（P>0.05），见表 2。

F0–F1 组与 F2–F4 组相比，性别、年龄、AST、GGT、PLT、空腹血糖及 FIB–4 指数差异均具有统计学意义（P<0.05）。两组间 ALT、TC、TG、HDL–C、LDL–C、血肌酐比较，差异均无统计学意义（P>0.05），见表 3。

2.2 FIB–4 指数与代谢指标相关性分析

表 1 T2DM 组和非 T2DM 组患者基线资料比较

Table 1 Comparison of baseline data between T2DM and non–T2DM patients

组别	例数	性别［例（%）］		年龄［M（P_{25}，P_{75}），岁］	BMI［M（P_{25}，P_{75}），kg/m^2］	根据 BMI 分组［例（%）］		
		男	女			正常体重组	超重组	肥胖组
T2DM 组	35	21.0（60.0）	14.0（40.0）	47.0（39.0，55.0）	27.9（24.0，30.9）	5（14.3）	11（34.4）	31.8（29.4，34.0）
非 T2DM 组	75	53.0（70.7）	22.0（29.3）	46.0（31.0，54.0）	27.1（24.0，30.0）	14（18.7）	26（34.7）	31.5（28.7，32.3）
检验统计量值		1.233[a]		–1.008	–0.677	0.271[a]	–0.954[a]	–0.444[a]
P 值		0.267		0.313	0.498	0.79	0.346	0.657

组别	ALT［M（P_{25}，P_{75}），U/L］	AST［M（P_{25}，P_{75}），U/L］	GGT［M（P_{25}，P_{75}），U/L］	TC［M（P_{25}，P_{75}），mmol/L］	TG［M（P_{25}，P_{75}），mmol/L］	HDL–C［M（P_{25}，P_{75}），mmol/L］
T2DM 组	61.0（33.0，105.0）	42.0（25.0，73.0）	65.0（37.0，139.0）	4.5（4.2，5.1）	1.6（1.4，2.6）	1.0（0.9，1.2）
非 T2DM 组	56.0（38.0，87.0）	39.0（26.0，50.0）	44.0（32.0，83.0）	5.0（4.1，5.4）	2.0（1.4，2.4）	1.1（0.9，1.2）
检验统计量值	–0.446	–1.207	–1.903	–1.377	–0.234	–1.371
P 值	0.656	0.227	0.057	0.169	0.815	0.171

组别	LDL–C［M（P_{25}，P_{75}），mmol/L］	肌酐［M（P_{25}，P_{75}），μmol/L］	PLT（$\bar{x} \pm s$，×10^9/L）	空腹血糖［M（P_{25}，P_{75}），mmol/L］	FIB–4 指数［M（P_{25}，P_{75}）］	纤维化阶段［例（%）］	
						F0–F1	F2–F4
T2DM 组	2.8（2.6，3.3）	59.6（51.5，75.0）	200.6±65.1	7.5（6.5，9.9）	1.49（0.72，2.34）	15（42.9）	20（57.1）
非 T2DM 组	3.1（2.5，3.4）	70.9（57.7，78.7）	220.0±58.0	5.4（5.0，6.0）	1.06（0.60，1.57）	55（73.3）	20（26.7）
检验统计量值	–0.475	–1.874	–1.601[b]	–6.710	–2.346	9.578[a]	
P 值	0.635	0.061	0.126	<0.001	0.019	0.002	

注：[a] 为 χ^2 值，[b] 为 t 值，余检验统计量为 U 值，T2DM=2 型糖尿病，BMI= 身体质量指数，ALT= 丙氨酸转氨酶，AST= 天冬氨酸转氨酶，GGT=γ–谷氨酰转肽酶，TC= 总胆固醇，TG= 三酰甘油，LDL–C= 低密度脂蛋白胆固醇，HDL–C= 高密度脂蛋白胆固醇，PLT= 血小板计数，FIB–4= 纤维化 –4。

相关性分析结果显示，FIB-4 指数与年龄、AST、纤维化呈正相关（$P<0.05$），与 PLT 呈负相关（$P<0.05$），见表 4。

2.3 FIB-4 指数诊断性能分析

以 FIB-4 指数 =1.3 为切点诊断 NAFLD 患者总体 AUC 值为 0.769（95%*CI*=0.677~0.86），灵敏度为 71.4%，特异度为 45%，阳性似然比为 2.04，阴性似然比为 0.44，见表 5，图 1；诊断 NAFLD 患者合并 T2DM 的 AUC 值为 0.853（95%*CI*=0.723~0.984），灵敏度为 73.3%，特异度为 70%，阳性似然比为 2.44，阴性似然比为 0.38；诊断 NAFLD 患者非合并 T2DM 的 AUC 值为 0.708（95%*CI*=0.575~0.841），灵敏度为 70.9%，特异度为 60%，阳性似然比为 1.77，阴性似然比为 0.48，T2DM 组与非 T2DM 组间 AUC 值比较，差异无统计学意义（$t=1.509$，$P=0.131$），见表 5，图 1。

以 FIB-4 指数 =1.3 为切点诊断正常体重 NAFLD 患者的 AUC 值为 0.906（95%*CI*=0.756~1.0），灵敏度为 75.0%，特异度为 66.7%，阳性似然比为 2.25，阴性似然比为 0.38；超重组为 0.65（95%*CI*=0.464~0.836），灵敏度为 59.1%，特异度为 46.7%，阳性似然

表 2 不同 BMI 患者的基线资料比较

Table 2 Baseline comparison between different BMIs in patients with NAFLD

组别	例数	年龄［M（P_{25}，P_{75}），岁］	ALT［M（P_{25}，P_{75}），U/L］	AST［M（P_{25}，P_{75}），U/L］	GGT［M（P_{25}，P_{75}），U/L］	TC［M（P_{25}，P_{75}），mmol/L］	TG［M（P_{25}，P_{75}），mmol/L］
正常体重组	19	43.0（34.0，55.0）	38.0（24.0，47.0）	30.0（18.0，39.0）	43.0（20.0，86.0）	4.8（4.1，5.6）	1.4（1.0，1.9）
超重组	37	49.0（37.0，56.5）	59.0（36.0，87.5）	40.0（29.5，54.0）	58.0（27.0，92.0）	4.53（3.7，5.2）	2.1（1.4，2.5）
肥胖组	54	44.0（34.8，54.0）	68.0（45.8，107.0）	41.5（29.5，73.3）	51.5（36.5，103.0）	5.0（4.4，5.4）	2.0（1.5，2.7）
检验统计量值		1.176	2.443	2.447	0.306	2.471	2.976
P 值		0.312	0.092	0.091	0.737	0.089	0.055

组别	HDL-C［M（P_{25}，P_{75}），mmol/L］	LDL-C［M（P_{25}，P_{75}），mmol/L］	肌酐［M（P_{25}，P_{75}），μmol/L］	PLT［M（P_{25}，P_{75}），$\times 10^9$/L］	空腹血糖［M（P_{25}，P_{75}），mmol/L］	FIB-4 指数［M（P_{25}，P_{75}）］
正常体重组	1.2（1.1，1.3）	2.8（2.6，3.5）	57.4（46.1，70.9）	227.0（188.0，260.0）	5.8（5.0，6.8）	0.85（0.56，1.72）
超重组	1.1（0.9，1.2）	2.8（2.1，3.2）	67.9（60.7，76.9）	223.0（156.5，253.0）	5.6（5.2，6.4）	1.16（0.76，2.00）
肥胖组	1.0（0.9，1.2）	3.1（2.7，3.6）	69.3（54.2，79.8）	218.0（170.3，246.5）	5.9（5.2，7.0）	1.24（0.62，1.85）
检验统计量值	0.711	5.155	1.895	0.432	0.971	0.815
P 值	0.493	0.007	0.155	0.65	0.382	0.445

表 3 F0-F1 组和 F2-F4 组患者基线资料比较

Table 3 Comparison of baseline data between F0-F1 group and F2-F4 group

组别	例数	性别［例（%）］		年龄（$\bar{x} \pm s$，岁）	BMI［M（P_{25}，P_{75}），kg/m^2］	ALT［M（P_{25}，P_{75}），U/L］	AST［M（P_{25}，P_{75}），U/L］	GGT［M（P_{25}，P_{75}），U/L］
		男	女					
F0-F1 组	70	56（80.0）	14（20.0）	41.9 ± 12.8	26.8（23.4，30.1）	54.5（33.8，77.8）	34.5（24.0，44.0）	42.5（26.0，74.3）
F2-F4 组	40	18（45.0）	22（55.0）	49.1 ± 10.7	27.9（25.7，31.6）	66.0（39.5，107.0）	49.5（37.3，135.8）	67.5（37.3，135.8）
检验统计量值		14.163[a]		-2.991[b]	1.516	1.864	3.611	2.902
P 值		<0.001		<0.003	0.129	0.062	<0.0001	0.004

组别	TC［M（P_{25}，P_{75}），mmol/L］	TG［M（P_{25}，P_{75}），mmol/L］	HDL-C［M（P_{25}，P_{75}），mmol/L］	LDL-C［M（P_{25}，P_{75}），mmol/L］	肌酐［$\bar{x} \pm s$，μmol/L］	PLT（$\bar{x} \pm s$，$\times 10^9$/L）	空腹血糖［M（P_{25}，P_{75}），mmol/L］	FIB-4 指数［M（P_{25}，P_{75}）］
F0-F1 组	4.7（4.2，5.4）	1.8（1.4，2.4）	1.1（0.9，1.3）	2.9（2.5，3.4）	65.7 ± 14.3	229.3 ± 53.6	5.6（5.0，6.2）	0.87（0.58，1.41）
F2-F4 组	4.8（4.1，5.4）	2.2（1.5，2.9）	1.0（0.9，1.1）	3.0（2.6，3.5）	67.5 ± 18.1	186.4 ± 64.3	6.2（5.4，8.1）	1.8（1.2，2.5）
检验统计量值	-0.068	1.749	-1.439	0.839	-0.581[b]	-3.751[b]	2.815	4.726
P 值	0.946	0.080	0.150	0.401	0.562	<0.001	0.005	<0.001

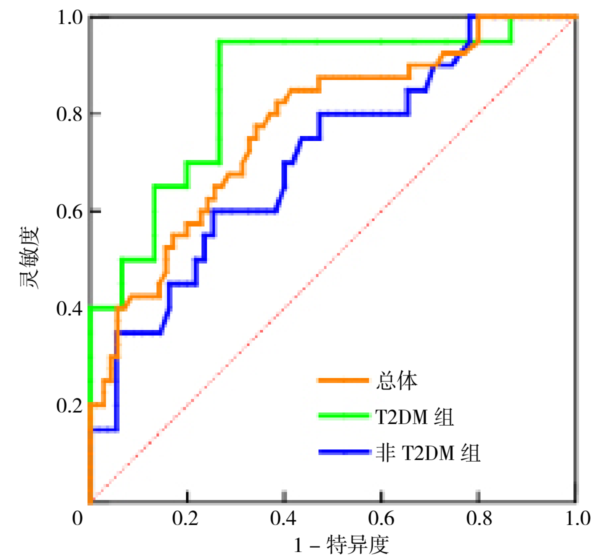
注：[a] 为 χ^2 值，[b] 为 t 值，余检验统计量为 U 值。

表 4 FIB-4 指数与代谢指标相关性分析

Table 4 Correlation analysis between FIB-4 index and metabolic indexes

变量	年龄	BMI	ALT	AST	GGT	TC	TG	HDL-C	LDL-C	肌酐	尿酸	PLT	空腹血糖	纤维化
r 值	0.486	-0.023	0.012	0.236	0.054	-0.038	-0.006	0.004	-0.024	0.077	-0.099	-0.726	0.108	0.450
P 值	<0.001	0.815	0.898	0.013	0.578	0.695	0.953	0.968	0.803	0.421	0.303	<0.001	0.262	<0.001

比为 1.11，阴性似然比为 0.88；肥胖组为 0.817（95%*CI*=0.696~0.938），灵敏度为 78.1%，特异度为 77.3%，阳性似然比为 3.44，阴性似然比为 0.28；正常体重组与超重组组间 AUC 值比较，差异有统计学意义（*t*=2.037，*P*=0.042），肥胖组与正常体重组、超重组相比差异无统计学意义（*t*=0.876，*P*=0.381；*t*=1.452，*P*=0.146），见表 5，图 2。



注：T2DM=2 型糖尿病。

图 1 FIB-4 预测不同组别 NAFLD 患者纤维化的 ROC 曲线

Figure 1 FIB-4 predicted the ROC curve of fibrosis in different groups of NAFLD patients

3 讨论

近年来 NAFLD 的发病率逐年增高，合并 T2DM 后，更加速了肝纤维化的进展。瑞典一项 10568 名 NAFLD 成人队列研究显示，NAFLD 的总死亡风险随着组织学严重程度呈剂量依赖性增加，与一般人群相比，单纯性脂肪变性患者 20 年绝对超额死亡风险高出 10.7%，无纤维化 NASH 患者高出 18.5%，非肝硬化纤维化患者高出 25.6%，肝硬化患者高出 49.4%[15]，因此明确早期有无纤维化，对 NAFLD 患者至关重要。

肝活检仍是诊断 NAFLD 以及肝纤维化的金标准[16]。但活检作为一种侵入性检查，有并发症风险，不适合在大规模人群中筛查使用，目前多用血液生物化学、影像学等指标评估肝纤维化程度[17-18]。评估方式主要包括：NAFLD 纤维化评分（nonalcoholic fatty liver disease fibrosis score，NFS）、FIB-4 指数、增强型肝纤维化（enhanced liver fibrosis，ELF）和肝脏瞬时弹性成像（Fibroscan）、磁共振弹性成像（magnetic resonance elastography，MRE）等，以上检测方法均有其有效性和局限性[19]。FIB-4 指数因其较高的阴性预测值和适宜

表 5 FIB-4 指数在不同组中的诊断性能比较

Table 5 FIB-4 performance in detecting fibrosis in different populations

分组	AUC	95%*CI*	灵敏度（%）	特异度（%）	最佳截断值	*P* 值
总体	0.77	0.68~0.86	71.4	65.0	1.15	<0.001
T2DM 组	0.85	0.72~0.98	95.0	73.3	1.15	<0.001
T2DM 组	0.71	0.58~0.84	60.0	74.5	1.32	0.0061
正常体重组	0.91	0.76~1.0	75.0	66.7	2.25	0.0292
超重组	0.65	0.46~0.83	59.1	46.7	1.11	0.1257
肥胖组	0.82	0.70~0.94	78.1	77.3	3.44	<0.001

注：AUC= 受试者工作特征曲线下面积。

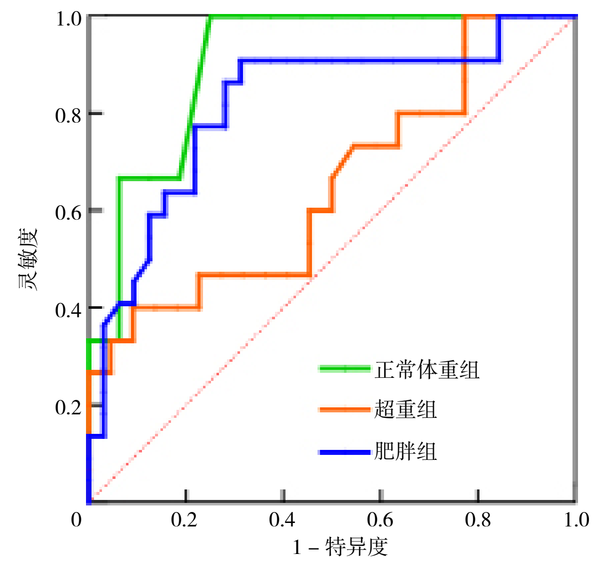


图 2 FIB-4 指数预测不同 BMI 患者 NAFLD 的 ROC 曲线

Figure 2 ROC curve of FIB-4 index predicting NAFLD patients with different BMI

的敏感性，普遍用于肝纤维化的预测。对于非酒精性脂肪肝，2 级以下或 3 ~ 4 级以上的肝纤维化临界指分别为 FIB-4 指数 <1.3 和 FIB-4 指数 >2.67[20]。2022 年由美国肝病研究协会（AASLD）联合主办的美国临床内分泌学会初级保健和内分泌临床环境中非酒精性脂肪性肝病诊断和管理临床实践指南指出，当 FIB-4 指数 <1.3 或肝活检纤维化分级为 F0-F1 时属于肝纤维化低风险，当 FIB-4 指数 >2.67 或肝活检纤维化分级为 F2-F4 时属于高风险纤维化，若合并 T2DM 或更高 BMI 时，肝硬化的风险进一步增加[21-22]。但近期研究结果表明，T2DM 或肥胖症可能影响 FIB-4 的性能[9]。

本研究基线数据表明，在 NAFLD 患者中，T2DM 组 FIB-4 指数明显升高，肝纤维化程度也更高，与既往研究一致[7]，表明 T2DM 可增加 NAFLD 肝纤维化的风险。两组性别、年龄、BMI、ALT、AST、GGT、TC、TG、HDLC、LDLC、血肌酐、PLT 差异均无统计学意义（*P*>0.05）。F0-F1 组与 F2-F4 组相比，年龄、AST、

PLT、FIB-4 指数差异均具有统计学意义（$P<0.05$），这与纤维化的进展有关，也与 FIB-4 指数的计算结果一致。F0-F1 组空腹血糖与 F2-F4 组相比明显较低，与上述 T2DM 可增加 NAFLD 肝纤维化的风险一致。F0-F1 组 GGT 与 F2-F4 组相比同样明显降低，可能与脂肪肝患者的肝细胞内脂肪积累增多，导致肝细胞损伤和炎症反应，继而使肝细胞膜的完整性受到破坏，GGT 从细胞中释放有关。利用 FIB-4 指数筛查早期纤维化，截断值取 1.3 时，发现 FIB-4 指数的 AUC 值在 T2DM 组与非 T2DM 组之间无明显差异，表明 FIB-4 在筛查早期纤维化方面不受 T2DM 的影响。但在一项在肝活检证实的 NAFLD 患者的研究中发现，FIB-4 指数评估进展期纤维化（F3-F4），即截断值取 2.67 时的准确性下降，合并糖尿病组与非糖尿病组相比具有显著差异[23]。本研究受样本量的限制，肝纤维化 F3-F4 的患者仅为 18 人，FIB-4 大于 2.67 的仅 8 人，组间相差较大，故无法评估。

根据患者 BMI 进行分组，肥胖组 LDL-C 高于正常体重组与超重组，差异具有统计学意义（$P<0.05$），而三组年龄、ALT、AST、GGT、TC、TG、HDLC、血肌酐、PLT、空腹血糖、FIB-4 指数比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$），事后两两比较发现 FIB-4 指数的 AUC 曲线在正常体重组与超重组之间存在差异（$P=0.042$），但与肥胖组差异无统计学意义。相关性分析结果显示，FIB-4 指数与年龄、AST、纤维化呈正相关（$P<0.05$），与 PLT 呈负相关（$P<0.05$），这与 FIB-4 指数的计算方法有关。研究表明 FIB-4 指数受多种因素的影响，包括年龄、AST、ALT、PLT 等，JESRI 等[24]人报道，血小板计数在肥胖、胰岛素抵抗和缺乏运动的情况下会增加，这与几种炎症标志物的高水平相关，包括白细胞介素 -6。但在本研究中，三组基线之间年龄、AST、ALT、PLT 均无明显差异，且 FIB-4 指数仅在正常体重组与超重组之间出现差异，可能受样本量的限制导致差异增大。另一项研究中同样发现不同的 BMI 组 FIB-4 指数的 AUC 值不同[25]。研究表明，使用 FIB-4 筛查超重的 NAFLD 人群早期肝纤维化准确性会受到一定影响。

本研究存在一定的局限性，肝活检各阶段纤维化数量差距较大，以早期纤维化为主，同时正常体重组人数较少，后续需继续扩大样本量，研究 FIB-4 筛查晚期纤维是否受糖尿病及体重、BMI 的影响。此外，受试者中糖尿病患者部分为新发患者，部分口服降糖药物治疗，对于血糖控制情况，入组时未严格要求，FIB-4 相关性研究虽未发现受空腹血糖影响，但后续可进一步分析是否受糖尿病病程、糖化血红蛋白等因素影响。

综上所述，使用 FIB-4 筛查 NAFLD 早期纤维化时准确性不受 T2DM 影响，但与 BMI 有关，对于超重合并脂肪肝的患者，使用 FIB-4 筛查早期肝纤维化时需注意其准确性，必要时需联合其他的检测指标。

作者贡献：卓莉莉负责研究的构思与设计，研究的实施，撰写论文；卓莉莉、瞿欢佳进行数据的收集与整理，统计学处理及图、表的绘制；张秋玲负责文章的质量控制与审查，对文章整体负责。

本文无利益冲突。

参考文献

[1] LONARDO A，BYRNE C D，CALDWELL S H，et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease：meta-analytic assessment of prevalence，incidence，and outcomes［J］. Hepatology，2016，64（4）：1388-1389. DOI：10.1002/hep.28584.

[2] YOUNOSSI Z M，GOLABI P，DE AVILA L，et al. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes：a systematic review and meta-analysis［J］. J Hepatol，2019，71（4）：793-801. DOI：10.1016/j.jhep.2019.06.021.

[3] TARGHER G，BERTOLINI L，RODELLA S，et al. Nonalcoholic fatty liver disease is independently associated with an increased incidence of cardiovascular events in type 2 diabetic patients［J］. Diabetes Care，2007，30（8）：2119-2121. DOI：10.2337/dc07-0349.

[4] TARGHER G，BERTOLINI L，RODELLA S，et al. Non-alcoholic fatty liver disease is independently associated with an increased prevalence of chronic kidney disease and proliferative/laser-treated retinopathy in type 2 diabetic patients［J］. Diabetologia，2008，51（3）：444-450. DOI：10.1007/s00125-007-0897-4.

[5] WILLIAMS K H，BURNS K，CONSTANTINO M，et al. An association of large-fibre peripheral nerve dysfunction with non-invasive measures of liver fibrosis secondary to non-alcoholic fatty liver disease in diabetes［J］. J Diabetes Complications，2015，29（8）：1240-1247. DOI：10.1016/j.jdiacomp.2015.06.015.

[6] ZIEGLER D，STROM A，KUPRIYANOVA Y，et al. Association of lower cardiovagal tone and baroreflex sensitivity with higher liver fat content early in type 2 diabetes［J］. J Clin Endocrinol Metab，2018，103（3）：1130-1138. DOI：10.1210/jc.2017-02294.

[7] JONATHAN M H，CONOR W，THOMAS M，et al. Non-alcoholic fatty liver disease and diabetes［J］.Metabolism：clinical and experimental，2016，65（8）：1096-108. DOI：10.1016/j.metabol.2016.01.001

[8] STERLING R K，LISSEN E，CLUMECK N，et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection［J］. Hepatology，2006，43（6）：1317-1325. DOI：10.1002/hep.21178.

[9] BOURSIER J，CANIVET C M，COSTENTIN C，et al. Impact of type 2 diabetes on the accuracy of noninvasive tests of liver fibrosis with resulting clinical implications［J］. Clin Gastroenterol Hepatol，2023，21（5）：1243-1251.e12. DOI：10.1016/j.cgh.2022.02.059.

[10] 吴珺，陆爱东，张乐萍，等. 儿童核心结合因子相关性急性髓系白血病疗效及预后因素分析［J］. 中华血液学杂志，2019，

40（1）：52–57. DOI：10.3760/cma.j.issn.0253–2727.2019.01.010.

[11] WHO EXPERT CONSULTATION. Appropriate body–mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies [J]. Lancet，2004，363（9403）：157–163. DOI：10.1016/S0140–6736（03）15268–3.

[12] SHAH A G，LYDECKER A，MURRAY K，et al. Comparison of noninvasive markers of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease [J]. Clin Gastroenterol Hepatol，2009，7（10）：1104–1112. DOI：10.1016/j.cgh.2009.05.033.

[13] KLEINER D E，BRUNT E M，VAN NATTA M，et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease [J]. Hepatology，2005，41（6）：1313–1321. DOI：10.1002/hep.20701.

[14] CUSI K，ISAACS S，BARB D，et al. American association of clinical endocrinology clinical practice guideline for the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease in primary care and endocrinology clinical settings：co–sponsored by the American association for the study of liver diseases （AASLD） [J]. Endocr Pract，2022，28（5）：528–562. DOI：10.1016/j.eprac.2022.03.010.

[15] SIMON T G，ROELSTRAETE B，KHALILI H，et al. Mortality in biopsy–confirmed nonalcoholic fatty liver disease：results from a nationwide cohort [J]. Gut，2021，70（7）：1375–1382. DOI：10.1136/gutjnl–2020–322786.

[16] 张馨元，刘宇，王文玲，等. 非酒精性脂肪性肝病的诊断与评估[J]. 临床肝胆病杂志，2023，39（8）：1780–1788.

[17] 17. ANDO Y，JOU J H. Nonalcoholic fatty liver disease and recent guideline updates [J]. Clin Liver Dis，2021，17（1）：23–28. DOI：10.1002/cld.1045.

[18] 中华医学会肝病学分会，中华医学会消化病学分会，中华医学会感染病学分会. 肝纤维化诊断及治疗共识（2019年）[J]. 中华肝脏病杂志，2019，27（9）：657–667.

[19] WATTACHERIL J J，ABDELMALEK M F，LIM J K，et al. AGA clinical practice update on the role of noninvasive biomarkers in the evaluation and management of nonalcoholic fatty liver disease：expert review [J]. Gastroenterology，2023，165（4）：1080–1088. DOI：10.1053/j.gastro.2023.06.013.

[20] WADA T，ZENIYA M. Background of the FIB–4 index in Japanese non–alcoholic fatty liver disease [J]. Intern Med，2015，54（2）：127–132. DOI：10.2169/internalmedicine.54.2685.

[21] ELSAYED N A，ALEPPO G，ARODA V R，et al. 4. comprehensive medical evaluation and assessment of comorbidities：standards of care in diabetes–2023 [J]. Diabetes Care，2023，46（Suppl 1）:S49–S67. DOI：10.2337/dc23–S004.

[22] CUSI K，ISAACS S，BARB D，et al. American association of clinical endocrinology clinical practice guideline for the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease in primary care and endocrinology clinical settings：co–sponsored by the American association for the study of liver diseases （AASLD） [J]. Endocr Pract，2022，28（5）：528–562. DOI：10.1016/j.eprac.2022.03.010.

[23] ISHIBA H，SUMIDA Y，SEKO Y，et al. Type IV collagen 7S is the most accurate test for identifying advanced fibrosis in NAFLD with type 2 diabetes [J]. Hepatol Commun，2021，5（4）：559–572. DOI：10.1002/hep4.1637.

[24] JESRI A，OKONOFUA E C，EGAN B M. Platelet and white blood cell counts are elevated in patients with the metabolic syndrome [J]. J Clin Hypertens，2005，7（12）：705–713. DOI：10.1111/j.1524–6175.2005.04809.x.

[25] KIM R G，DENG J，REASO J N，et al. Noninvasive fibrosis screening in fatty liver disease among vulnerable populations：impact of diabetes and obesity on FIB–4 score accuracy [J]. Diabetes Care，2022，45（10）：2449–2451. DOI：10.2337/dc22–0556.

（收稿日期：2024–05–27；修回日期：2024–07–03）

（本文编辑：李卫霞）